

# Tracing bipolar disorder to its developmental origin in the general population

Citation for published version (APA):

Tijssen, M. J. A. (2008). *Tracing bipolar disorder to its developmental origin in the general population*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20081023mt>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2008

**DOI:**

[10.26481/dis.20081023mt](https://doi.org/10.26481/dis.20081023mt)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Due to a lack of prospective longitudinal data, hardly anything is known about the natural course of bipolar disorder. However, this information is important as it might provide us with diagnostic guidelines and indicate useful intervention strategies.

In this thesis – ‘Tracing Bipolar Disorder to its Developmental Origin in the General Population’ – the development and the longitudinal course of bipolar disorder is described in a large representative cohort of adolescents from the general population.

In **Chapter 1**, the phenomenology of bipolar disorder is described and points of interest in epidemiologic research mentioned. The continuum theory as an alternative to the present approach to bipolar disorder is introduced and the advantages of this approach are described. Furthermore, the age at which bipolar disorder commences is discussed, as is the association between bipolar disorder and childhood disorders, in particular ADHD. It is suggested that bipolar disorder might be a developmental disorder. Several risk factors of bipolar disorder are mentioned, and it is suggested that an interaction between genetic risk factors and environmental risk factors might influence the course of bipolar disorder. The best research design for studies on bipolar disorder is discussed. Finally, the objectives and an outline of the thesis are provided.

**Chapter 2** describes a study in which prevalence and incidence rates of continuous (hypo)manic phenotypes were determined by use of the EDSP study (a prospective cohort study). In total, 1395 adolescents in the 14-17 age range were followed up for a maximum period of 10 years. The results seem to support a continuous distribution of bipolar disorder and show that both prevalence and incidence rates are considerably higher than previously assumed (the last finding is linked to the small number of adolescents who are in care for bipolar disorder). Furthermore, it was shown that bipolar disorder usually commences before the age of 22 and that such childhood disorders as ADHD regularly precede the development of bipolar disorder. It is concluded that bipolar disorder is the poor outcome of the relatively common expression of (hypo)manic symptoms and that the beginning of this disorder can be traced back to adolescence and childhood disorders.

In **Chapter 3**, the EDSP study is used to investigate two hypotheses. First, it is investigated whether there is an association between the number of (hypo)manic and/or depressive symptoms and the development of DSM-IV bipolar disorder or the use of mental health care. Second, it is investigated whether there is an association with the level of persistence of (hypo)manic and/or depressive symptoms. In total, 2029 adolescents and young adults aged 14-24 years were followed up for a period of approximately 8.3 years. A dose-response relationship was found for both the number of symptoms and the level of persistence as regards the risk of developing a DSM-IV bipolar disorder or the use of mental health care. Even more interesting, however, is that the combination of a high number of symptoms with a high level of persistence (i.e. many symptoms over a long period of time) gave the highest risk of a DSM-IV bipolar disorder or use of mental health care. The results support the continuum theory of bipolar disorder and emphasize the importance of the longitudinal follow-up of adolescents with affective symptoms.

**Chapter 4** describes a longitudinal study (the EDSP study) in which it was investigated for both (hypo)manic symptoms and bipolar symptoms (i.e. depressive symptoms occurring in the context of (hypo)mania) whether risk factors can increase the risk of experiencing these symptoms for the first time (onset) and increase the risk that transitory symptom expressions become persistent (persistence). The risk factors investigated are a positive family history of mood disorders, negative life events (early trauma/loss of parent), substance use (alcohol/cannabis), ADHD and temperamental/personality traits. The results indicate that

cannabis use and novelty seeking increase the risk of onset of (hypo)manic symptoms, whereas early trauma, novelty seeking and harm avoidance are associated with increased onset of bipolar symptoms. Novelty seeking decreases the risk of persistence of (hypo)manic symptoms while reward dependence increases the risk of persistence of bipolar symptoms.

It is concluded that mood abnormalities in the context of bipolar disorder may arise stepwise, and that different biological and psychological mechanisms might underlie (hypo)manic and depressive dimensions of bipolar disorder.

**Chapter 5** presents an overview of the most important findings of the previous chapters. An interactive developmental model is introduced in which these findings can be integrated. A profound discussion of possible biopsychological

mechanisms that might explain the different characteristics of this model is provided. Finally, clinical implications of the findings and suggestions for future research are given.

## Samenvatting

Als gevolg van een gebrek aan prospectief-longitudinaal onderzoek is er nauwelijks informatie over het natuurlijk beloop van bipolaire stoornis. Desondanks is deze informatie van het grootste belang aangezien het ons kan voorzien van richtlijnen voor diagnostiek evenals nuttige interventie strategieën. In dit proefschrift, getiteld “Tracing Bipolar Disorder to its Developmental Origin in the General Population” wordt de ontwikkeling en het longitudinaal beloop van de bipolaire stoornis beschreven in een groot representatief cohort van adolescenten uit de algemene populatie.

In **hoofdstuk 1** wordt de fenomenologie van bipolaire stoornis beschreven en worden aandachtspunten voor epidemiologisch onderzoek genoemd. De continuüm opvatting wordt geïntroduceerd als alternatief op de huidige benadering van bipolaire stoornis, en de verschillende voordelen van deze benadering worden beschreven. Verder wordt ingegaan op het tijdstip van ontstaan van bipolaire stoornis en de associatie tussen bipolaire stoornis en stoornissen van de kindertijd zoals ADHD. Er wordt gesuggereerd dat bipolaire stoornis mogelijk een ontwikkelingsstoornis is. Een aantal risicofactoren voor bipolaire stoornis wordt genoemd, en er wordt geopperd dat de interactie van genetische risicofactoren met omgevingsfactoren het beloop van bipolaire stoornis kan beïnvloeden. De beste onderzoeksopzet voor onderzoek van bipolaire stoornis wordt besproken. Tot slot worden de doelstellingen weergegeven alsmede een uiteenzetting van het proefschrift.

**Hoofdstuk 2** beschrijft een studie waarin de prevalentie en incidentie van continue (hypo)mane fenotypes bepaald worden. Hierbij is gebruik gemaakt van de EDSP-studie, een prospectief cohort onderzoek. In totaal werden 1395 adolescenten tussen de 14 en 17 jaar gedurende een periode van maximaal 10 jaar gevolgd. De resultaten lijken een continue verdeling van bipolaire stoornis te ondersteunen en tonen aan dat zowel prevalentie als incidentie cijfers van deze stoornis beduidend hoger zijn dan voorheen gedacht, waarbij het laatste in verband werd gebracht met het kleine aantal adolescenten dat in zorg is voor bipolaire stoornis. Tevens werd gezien dat de stoornis meestal reeds voor het 22<sup>e</sup> levensjaar begint en dat stoornissen van de kindertijd zoals ADHD regelmatig voorafgaan aan het ontstaan van bipolaire stoornis. Er wordt geconcludeerd dat

bipolaire stoornis de klinische manifestatie van relatief frequent voorkomende (hypo)mane symptomen is en dat het begin van deze stoornis herleid kan worden naar de adolescentie en stoornissen die reeds in de kindertijd ontstaan zijn.

In **hoofdstuk 3** worden met behulp van de EDSP-studie twee hypothesen onderzocht. Allereerst wordt gekeken of er een associatie is tussen het aantal (hypo)mane en/of depressieve symptomen en (1) het ontstaan van een DSM-IV bipolaire stoornis of (2) het krijgen van psychische hulp. Ten tweede wordt onderzocht of er een associatie is met de mate van persistentie van (hypo)mane en/of depressieve symptomen. In totaal werden 2029 adolescenten en jong volwassenen tussen de 14 en 24 jaar gedurende ongeveer 8,3 jaar vervolgd. Er werd een dosis-respons relatie gevonden voor zowel aantal symptomen als mate van persistentie wat betreft het vergroten van het risico op een DSM-IV bipolaire stoornis en het krijgen van psychische hulp. Nog interessanter is echter, dat de combinatie van een hoog aantal symptomen met een hoge mate van persistentie (i.c. veel symptomen gedurende langere tijd) het grootste risico op een stoornis of psychische hulp gaf. De resultaten ondersteunen de continuüm theorie voor bipolaire stoornis en benadrukken het belang van longitudinale vervolging van adolescenten met affectieve symptomen.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een longitudinale studie (de EDSP-studie) waarin voor zowel (hypo)mane symptomen als bipolaire symptomen (i.c. depressieve symptomen in het kader van (hypo)mane symptomen) bepaald wordt of risicofactoren (i) het risico op het ontstaan van symptomen kan verhogen en (ii) het risico op het persistent worden van de (doorgaans tijdelijke) symptomen kan verhogen. De risicofactoren die worden onderzocht zijn een positieve familiegeschiedenis voor stemmingsstoornissen, negatieve life events (trauma/verlies van ouder), middelengebruik (alcohol/cannabis), ADHD en temperament/persoonlijkheidsfactoren. De resultaten tonen aan dat cannabis gebruik en “novelty seeking” het risico op het ontstaan van (hypo)mane symptomen verhogen, terwijl trauma, “novelty seeking” en “harm avoidance” geassocieerd zijn met een toegenomen ontstaan van bipolaire symptomen. Novelty seeking verlaagt het risico op persistentie van (hypo)mane symptomen terwijl “reward dependence” het risico op persistentie van bipolaire symptomen doet toenemen. Geconcludeerd wordt dat afwijkingen in de stemming in de context van bipolaire stoornis mogelijk stapsgewijs ontstaan en dat verschillende biologische en

psychologische mechanismen ten grondslag zouden kunnen liggen van de (hypo)mane en depressieve dimensie van bipolaire stoornis.

**Hoofdstuk 5** biedt een overzicht van de belangrijkste bevindingen van de voorgaande hoofdstukken. Een interactief ontwikkelingsmodel wordt geïntroduceerd waarin deze bevindingen geïntegreerd kunnen worden. Een diepgaandere discussie van mogelijke biopsychologische mechanismen vindt plaats die de verschillende kenmerken van het model kunnen verklaren. Tot slot worden klinische implicaties van de bevindingen gegeven en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan.

